

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

BEST AVAILABLE COPY

申 请 日: 1999.03.15

申 请 号: 99104113.5

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 可单点选通式的微电磁单元阵列芯片、电磁生物芯片及应用

申 请 人: 清华大学

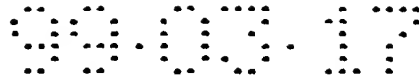
发明人或设计人: 周玉祥、刘理天、陈恳、陈德朴、王佳、刘泽文、谭智敏、许俊泉、朱小山、贺学忠、谢文章、李志明、刘秀梅



中华人民共和国
国家知识产权局局长

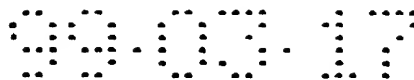
王 景 川

2004 年 11 月 19 日



权 利 要 求 书

- 1、一种可单点选通式微电磁单元阵列芯片，包括：
基片（1）；
设置在基片（1）中的坑状阵列（4）；
设置在每个坑（4）中的铁芯（7）；
设置在基片（1）中的第一层导线（2），该第一层导线（2）位于各列铁芯之间；
覆盖第一层导线（2）的第一绝缘层（3）；
设置在第一绝缘层（3）表面上的第二层导线（9），该第二层导线（9）位于各行铁芯之间与第一层导线（2）垂直；以及
位于芯片顶部覆盖铁芯阵列（7）和第二层导线（9）的第二绝缘层（11）。
- 2、根据权利要求1的微电磁单元阵列芯片，其特征在于，
铁芯（7）的上表面高于第一绝缘层（3）的上表面，但不高于第二层导线（9）的上表面。
- 3、根据权利要求1或2的微电磁单元阵列芯片，其特征在于，
坑（4）的截面形状为倒梯形，其侧壁上沉积了一绝缘层（5）。
- 4、根据权利要求3的微电磁单元阵列芯片，其特征在于，
还包括位于第一绝缘层（3）和第二层导线（9）之间覆盖了铁芯阵列（7）的第三绝缘层（8）。
- 5、根据权利要求1的微电磁单元阵列芯片，其特征在于，绝缘层（11）之上还包括一个或多个由分别与第一导线层（2）和第二导线层（9）的位置相对应的相互绝缘的两层导线构成的二维导线网络。
- 6、根据权利要求1的微电磁单元阵列芯片，其特征在于，第一



6

导线层(2)和第二导线层(9)由直流电流源供电。

7、根据权利要求1的微电磁单元阵列芯片，其特征在于，基片(1)的材料可以是硅、玻璃、氧化硅、塑料或陶瓷中的任意一种，该基片(1)可以是致密的也可以是多孔的。

8、根据权利要求1的微电磁单元阵列芯片，其特征在于，
第一层导线(2)和第二层导线(9)可以采用下列材料中的任意一种：铝、金、银、锡、铜、白金、钯、碳、半导体等材料或由上述材料构成的复合材料。

9、根据权利要求1的微电磁单元阵列芯片，其特征在于，
第一绝缘层(3)和第二绝缘层(11)的材料可以是氧化硅、塑料、玻璃、光刻胶、橡胶或陶瓷等材料中的任意一种。

10、根据权利要求4的微电磁单元阵列芯片，其特征在于，
第一绝缘层(3)、第二绝缘层(11)、第三绝缘层(8)以及绝缘层(5)的材料可以是氧化硅、氮化硅、塑料、玻璃、光刻胶、橡胶或陶瓷等中的任意一种。

11、一种可单点选通式电磁生物芯片装置，包括一可单点选通式微电磁单元阵列芯片，此芯片包括：

基片(1)；

设置在基片(1)中的坑状阵列(4)；

设置在每个坑(4)中的铁芯(7)；

设置在基片(1)中的第一层导线(2)，该第一层导线(2)位于各列铁芯之间；

覆盖第一层导线(2)的第一绝缘层(3)；

设置在第一绝缘层(3)表面上的第二层导线(9)，该第二层导

线（9）位于各行铁芯之间，与第一层导线（2）垂直；以及
位于芯片顶部覆盖铁芯阵列（7）和第二层导线（9）的第二绝缘层（11）；

该电磁生物芯片还包括：

形成于该可单点选通式微电磁单元阵列芯片表面上的用于固定配基分子的薄层（12）；以及

通过磁场操作结合至该用于固定配基分子的薄层（12）上的配基分子（13）。

12、根据权利要求 11 的电磁生物芯片，其特征在于，
铁芯（7）的上表面高于第一绝缘层（3）的上表面，但不高于第二层导线（9）的上表面。

13、根据权利要求 11 或 12 的电磁生物芯片，其特征在于，坑（4）的截面形状为倒梯形，其侧壁上沉积了一绝缘层（5）。

14、根据权利要求 13 的电磁生物芯片，其特征在于，
位于第一绝缘层（3）和第二层导线（9）之间覆盖了铁芯阵列（7）的第三绝缘层（8）。

15、根据权利要求 11 的电磁生物芯片，其特征在于，绝缘层（11）与用于固定配基分子的薄层（12）之间还包括一个或多个由分别与第一导线层（2）和第二导线层（9）的位置相对应的相互之间绝缘的两层导线构成的二维导线网络。

16、根据权利要求 11 的电磁生物芯片，其特征在于，第一导线层（2）和第二导线层（9）由直流电流源供电。

17、根据权利要求 11 的电磁生物芯片，其特征在于，基片（1）的材料可以是硅、玻璃、氧化硅、塑料或陶瓷中的任意一种，该基

片(1)可以是致密的也可以是多孔的。

18、根据权利要求 11 的电磁生物芯片，其特征在于，

第一层导线(2)和第二层导线(9)可以采用下列材料中的任意一种：铝、金、银、锡、铜、白金、钯、碳、半导体等材料或由上述材料构成的复合材料。

19、根据权利要求 11 的电磁生物芯片，其特征在于，

第一绝缘层(3)和第二绝缘层(11)的材料可以是氧化硅、塑料、玻璃、光刻胶、橡胶或陶瓷等材料中的任意一种。

20、根据权利要求 14 的电磁生物芯片，其特征在于，

第一绝缘层(3)、第二绝缘层(11)、第三绝缘层(8)以及绝缘层(5)的材料可以是氧化硅、氮化硅、塑料、玻璃、光刻胶、橡胶或陶瓷等中的任意一种。

21、根据权利要求 11 的电磁生物芯片，其特征在于，所述的用于固定配基分子的薄层(12)是通过对微电磁单元阵列芯片最上表面的绝缘层进行化学修饰或在其上涂敷一层高分子薄膜而形成的。

22、根据权利要求 11 的电磁生物芯片，其特征在于，所述的用于固定配基分子的薄层(12)选自功能化亲水单分子层、功能化亲水胶状层、聚合物薄层、多孔材料或它们的复合层。

23、根据权利要求 11 所述的电磁生物芯片装置，其中还包括一个容纳液体的流体池以及连接于流体池上的用于液体流入、流出的两个导管。

24、一种对分子进行定向操纵的方法，包括以下步骤：

a. 制备一种如权利要求 1 所述的可单点选通式微电磁单元阵列芯片；



9

- b. 在上述芯片的表面形成一用于固定配基分子的薄层;
- c. 对于待固定的配基分子进行磁性修饰或承载;
- d. 通过控制选通微电磁单元阵列芯片的导线使指定的微电磁单元产生磁场, 从而将经磁性修饰的配基分子定向固定在所述固定配基分子的薄层上, 形成亲和结合区域;
- e. 对靶样分子进行磁性修饰, 使其与磁性微磁珠结合;
- f. 使连接有微磁珠的靶样分子的溶液在与已结合了所述配基分子的微电磁单元阵列芯片相接触;
- g. 对微电磁单元阵列芯片上的所有单元进行交替选通, 使指定的单元产生磁场, 从而让经磁性修饰过的靶样分子定向地接近芯片指定单元上用于亲和结合的配基, 以进行亲和结合反应;
- h. 使靶样分子与微磁珠分开, 并除去微磁珠。

25、根据权利要求 24 的方法, 其中所述的用于固定配基分子的薄层是通过对微电磁单元阵列芯片表面的绝缘层进行化学修饰或在其上涂敷一层高分子薄膜而形成的。

26、根据权利要求 24 的方法, 其特征在于, 所述的用于固定配基分子的薄层选自功能化亲水单分子层、功能化亲水胶状层、聚合物薄层、多孔材料或它们的复合层。

27、根据权利要求 24 的方法, 其中对配基的磁性修饰是通过一可切割连接臂将配基与具有磁性的微磁珠结合在一起。

28. 根据权利要求 27 的方法, 其中是通过使可切割连接臂上的官能团与磁性微磁珠上的官能团进行化学键合或生物亲和而将配基与具有磁性的微磁珠结合在一起的。

29、根据权利要求 27 的方法, 其中的可切割连接臂是光切割连

接臂、热敏连接臂、酶切割连接臂或其它化学药品切割的连接臂。

30、如权利要求 24 的方法，其中对配基的磁性修饰是将被操纵的含有配基的溶液与磁性微磁珠一起，通过快速冷冻使其形成磁性微磁珠和生物样品混合的固态微粒，这些固态微粒的定向输运通过三维精密机械手和专门设计的微量磁性颗粒分配头实现。

31、如权利要求 24 的方法，其中所述的每个微电磁单元阵列芯片表面的亲和结合区域的纵向尺寸在 1 纳米至 1000 微米之间，横向尺寸在 0.5 微米到 5 毫米之间。

32、根据权利要求 24 的方法，其中对靶样分子的磁性修饰是通过一可切割连接臂，将配基与具有磁性的微磁珠结合的。

33、根据权利要求 32 的方法，其中是通过使可切割连接臂上的官能团与磁性微磁珠上的官能团进行化学键合或生物亲和等方法而将靶样分子与具有磁性的微磁珠结合在一起的。

34、根据权利要求 32 的方法，其中的可切割连接臂是光切割连接臂、热敏连接臂、酶切割连接臂或其它化学药品切割的连接臂。

35、根据权利要求 24 的方法，其中使配基或靶样分子与微磁珠分开的方法是采用光促、酶促或化学切割操作等，使可切割连接臂断开，从而使靶样分子与微磁珠分开。

36、根据权利要求 35 的方法，其中通过 250 纳米到 750 纳米之间的光照射或通过脲酶切割，在可切割连接臂处将靶样分子与微磁珠分开。

37、根据权利要求 24 的方法，其中通过在芯片上方加一磁场或用流体冲洗的方式将磁珠除去。

38、根据权利要求 24 的方法，其中磁场或电流是逐级增强或减

弱的。

39、根据权利要求 24 的方法，其中众多互不相同的靶样分子是同时在电磁场的控制下被运输、富集到微电磁单元阵列芯片的亲合结合区域上的。

40、根据权利要求 24—39 之一的方法，其中所说的配基和靶样分子可以是生物分子、化学分子或药物分子。

41、根据权利要求 24—39 之一的方法，其中所说的配基是具有特定序列的 DNA 探针，靶样分子是 DNA 分子。

42、根据权利要求 24—39 之一的方法，其中所说的配基是一种抗体，靶样分子是待测样品中的抗原。

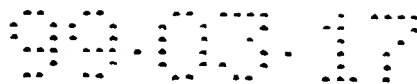
说明书

可单点选通式微电磁单元阵列芯片、电磁生物芯片及应用

本发明涉及一种新型可单点选通式微电磁单元阵列芯片和电磁生物芯片。利用本发明的装置，通过控制芯片表面各微区电磁场的开通、大小以及关断便可达到操纵经过磁性物质修饰后的生物分子（DNA、蛋白质、细胞等）或连接有顺磁性微粒的微型装置或结构的目的，以实现微型化、高速度、高通量的生化分析检测和临床诊断。此外，本发明还涉及利用上述电磁生物芯片对生物分子、化学分子和微粒结构进行定向操纵的方法，以及由此而涉及的生化反应控制过程和检测手段。

生物芯片技术是最近几年在生命科学研究领域崭露头角的一项新技术，它拥有广泛的应用价值，如 DNA 的突变检测、DNA 测序、基因表达、药物筛选和疾病诊断等研究。它主要通过利用半导体工业中的微电子和微加工技术或其他具有相似效果的技术，将现有的离散式生物化学分析系统集成（Integrate）并缩微（shrink）到以芯片为基础的装置中。生物芯片（Biochip）主要有两种。一种是被动式的、另一种是主动式的。被动式生物芯片是指芯片上所进行的生化反应是依靠样品分子的扩散运动而被动实现的。目前绝大部分研发单位的生物芯片均为被动式，如 Affymetrix 公司开发出的光引导原位合成法，是利用光学光刻法与光化学合成法相结合所派生出来的一种在芯片上定点合成生物分子的方法。Incyte Pharmaceutical 公司所采用的化学喷射法，是将预先合成好的寡核

核苷酸探针定点喷射到基片来制作生物芯片。Stanford 大学所使用的接触式压印法,是利用高速精密机械手让移液头与基片接触而将 cDNA 探针定点压印到基片上的。位于西雅图的 Washington 大学则是通过使用四只分别装有 A, T, G, C 四种核苷的压电喷头在基片上按需喷射、并行合成而得到寡核苷酸探针的。虽然这类生物芯片同主动式生物芯片一样也是由不同配基 (Ligand) 所形成的阵列构成的,但其加工制作并没有充分利用微加工和微电子技术中的工艺或方法。被动式生物芯片虽然也给生命科学和医学研究带来了技术革命,但很难往下再进一步实现从样品制备到结果检测的分析系统整体集成及微型化,以及降低成本和提高批处理量等。此外,采用被动芯片还存在着反应完全所需时间长、分析灵敏度低和无法对构成生物芯片的单个位点(或称单元)进行温度、电场、磁场等的产生、消失及强弱控制等问题。另一类主动式生物芯片虽然采用了较多的微加工技术,使得人们能够在芯片上进行微流体操纵、核酸扩增反应、毛细管电泳,但却很难将批处理量做的很大。美国 Nanogen 公司的电子生物芯片利用微电极所产生的电场、定向操纵参加反应的生物样品分子,使生化反应速度得以大大提高,同时检测灵敏度也比用被动式生物芯片所获得的高。但这种芯片存在着下述四个缺点。一是微电极通电时电化学会使局域 pH 值发生改变,从而给配基和样品分子带来损害;另一个是为了让生物分子能在溶液电场中作有效迁移,所使用的溶液必须具有非常低的导电率,这样一来在缓冲液的选择上就有了很大的局限;再一个是电极表面复杂的电化学反应使系统分析的复现性难以提高;还有一个缺点是该方法利用样品分子在特定溶液内所带电荷的特点,用电场力将样品分子输运到反应位



14

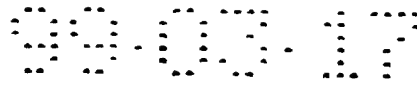
点。该方法可有效地将生物大分子如 DNA、蛋白质等快速传送到反应位点。其局限性在于只能输运性能比较均一的生物大分子，即在某种特定溶液内，带同种电荷的生物大分子。由于生物大分子的等电点不同，在某一特定溶液的 pH 下，不同生物大分子如 DNA 和蛋白质所带电荷的多少及电性会不同。因此，该方法不能同时沿同一方向输运带不同电荷的生物大分子。

本发明的一个目的是提供一种可单点选通式微电磁单元阵列芯片。其可用来以磁性方法对生物分子、化学分子等进行定向操作。

本发明的另一个目的是克服现有生物芯片的缺点，提供一种新型可单点选通式电磁生物芯片，该装置的特征在于其内含有可单点选通式微电磁单元阵列芯片，该芯片可以通过控制阵列中各单元电磁场的开通、关断并结合生物分子的磁性修饰以达到对生物分子的定向操作和定向释放，从而使生化分析灵敏度高、反应时间短，并且使生物分子不受损害、同时还具有可供反应选择的缓冲溶液范围宽、分析结果复现性好等优点。

本发明的再一个目的是提供一种对生物分子、化学分子或药物分子等进行定向操纵的方法。

根据本发明的一方面，提供了一种可单点选通式微电磁单元阵列芯片，其包括：基片、设置在基片中的坑状阵列、设置在每个坑中的铁芯、设置在基片中的第一层导线，该第一层导线位于各列铁芯之间、设置在基片表面上覆盖第一层导线的第二绝缘层、设置在第二绝缘层表面上的第二层导线，该第二层导线位于各行铁芯之间并与第一层导线垂直以及位于芯片顶部覆盖铁芯阵列和第二层导线的第三绝缘层。



(5)

根据本发明的另一方面提供了一种电磁生物芯片，该电磁生物芯片包括一可单点选通式微电磁单元阵列芯片，此芯片包括：基片、设置在基片中的坑状阵列、设置在每个坑中的铁芯、设置在基片中的第一层导线，该第一层导线位于各列铁芯之间、设置在基片表面上覆盖第一层导线的第一绝缘层、设置在第一绝缘层表面上的第二层导线，该第二层导线位于各行铁芯之间并与第一层导线垂直以及位于芯片顶部覆盖铁芯阵列和第二层导线的第二绝缘层；形成于芯片绝缘层表面的用于固定配基分子的薄层，以及通过磁场操作结合至固定配基分子薄层上的配基。

根据本发明的再一方面涉及对生物分子、化学分子或药物分子进行定向操纵的方法，该方法包括以下步骤：

- a. 制备一种如上文所述的可单点选通的微电磁单元阵列芯片；
- b. 在上述芯片的表面形成一用于固定配基分子的薄层；
- c. 对待固定的配基分子进行磁性修饰或承载；
- d. 通过控制选通微电磁单元阵列芯片的导线使指定的微电磁单元产生磁场，从而将经磁性修饰或承载的配基分子定向固定在固定配基分子薄层的指定位点上，形成亲和结合区域；
- e. 对靶样分子进行磁性修饰，使其与磁性微磁珠结合；
- f. 使连接有微磁珠的靶样分子溶液在与已结合了上述配基分子的微电磁单元阵列芯片相接触；
- g. 对微电磁单元阵列芯片上的所有单元进行交替选通，使指定的单元产生磁场，从而让经磁性修饰过的靶样分子定向地接近芯片指定单元上用于亲和结合的配基，以进行亲和结合反应；
- h. 使靶样分子与微磁珠分开，并除去微磁珠。

在上述方法中，所述的配基和靶样分子可以是生物分子、化学分子或药物分子。

本发明的方法可用于具有特定序列的 DNA 分子的杂交分离检测、抗体和抗原的定向结合、药物筛选等。从而可进行生化反应控制、生化检测和诊断等。

下面结合附图对本发明的可单点选通式电磁阵列芯片、电磁生物芯片和定向操纵分子的方法进行详细说明：

图 1a 是本发明的可单点选通的微电磁单元阵列芯片的结构示意图；

图 1b 是对指定微电磁单元进行选通的电流控制示意图；

图 2 是本发明的可单点选通的电磁生物芯片的示意图；

图 3 是通过可切割连接臂对配基或靶样分子进行磁性修饰的示意图；

图 4a-4i 是本发明的定向操纵分子的方法的示意图；

图 1a 为根据本发明的可单点选通式微电磁单元阵列芯片的一个实施例的结构示意图，其中以局部放大的方式详细地示出了一个微电磁单元的结构。

该微电磁单元阵列芯片包括一个掺杂浓度为 $2-10\ \Omega\text{-cm}$ 的 P-Si 单抛光硅基片 1，其表面通过热生长的方式形成一层厚度例如为 4000 到 8000 埃的 SiO_2 。

按照对微电磁单元阵列芯片的单元尺寸及阵列密度的要求，以光刻的方式在基片 1 中通过注磷形成相互平行的第一层导线 2，其中磷扩散的表面浓度为方块电阻 $\leq 10\ \Omega/\square$ 。

第一层导线 2 形成之后，再在 1000°C 的高温炉中通过热生长的

方式在基片 1 表面生长出一层厚度例如为 2000 到 4000 埃的 SiO_2 ，从而在基片 1 表面形成覆盖第一层导线 2 的 SiO_2 绝缘层 3。

通过光刻的方式，在导线 2 之间的指定区域例如用浓度为 30% 的 KOH 溶液腐蚀出深度为 10 微米的电镀坑 4 的阵列，该电镀坑 4 的截面形状最好为倒梯形。

在电镀坑 4 的表面沉积了一层厚度例如为 5000 埃的 SiO_2 层 5，其中电镀坑 4 底部的 SiO_2 层通过光刻被除去。

将基片 1 置于浓度为 200—400 克/升的 NiSO_4 溶液中，在 400—600℃ 和通氮气的情况下加热 30 分钟，从而在电镀坑 4 的底部形成一层例如 1 微米厚的种子层。

进而按下述步骤及条件在每个电镀坑中电镀一个铁芯 7：（1）在浓度比为 200：500 克/升的 $\text{Fe}:\text{FeCl}_2$ 溶液中，在 20—40℃ 的条件下；（2）在浓度比为 200：400 克/升的 $\text{FeNi}:\text{NiSO}_4$ 溶液中，在 30—60℃ 的条件下；（3）在浓度为 10—60 克/升的 FeCl_2 溶液中，在 30—60℃ 的条件下。从而在基片 1 中形成了一个铁芯阵列，其中铁芯 7 的上表面高于 SiO_2 绝缘层 3 的上表面。

在电镀完成之后，在 200—300℃ 的温度下在基片 1 表面上沉积一层例如 5000 埃厚的 Si_3N_4 绝缘层 8。

然后，在 Si_3N_4 绝缘层 8 表面上溅射一层例如厚度为 1.2 微米的铝，再通过光刻和湿法腐蚀在铁芯 7 之间形成与第一层导线 2 垂直的第二层导线 9，从而在基片 1 中形成了由铁芯阵列及其间的二维导线网络构成的微电磁单元阵列，其中第二层铝导线 9 的上表面高于铁芯 7 的上表面。

继而，在 300℃ 的温度下在铝导线 9 的表面上沉积一层例如厚

度为 4000 埃的 Si_3N_4 绝缘层 11。

然后，通过干法刻蚀将第一层导线 2 和第二层导线 9 端部的绝缘材料除去，从而使导线两端露出以便与外部电路相连接。

微电磁单元阵列芯片中的导线层 2 和导线层 9 由一直流电源供电。通过选通控制不同导线中流过的电流的有无和大小，可以对微电磁单元阵列中的单元进行控制。具体地说，如图 1b 所示，对要选通的铁芯，在其周围四边的导线中通以不同方向的电流，使它们环绕铁芯形成一个回路，即可在该单元中产生磁场。

为了增大磁场强度，还可以在绝缘层 11 之上以与形成导线层 2 和导线层 9 相同的方式形成一个或多个二维导线网络，构成该二维导线网络的两层导线的位置与导线层 2 和导线层 9 的位置相对应。

在本实施例中，基片 1 是由硅制成的，但也可采用玻璃、氧化硅、塑料或陶瓷等材料，由这些材料制成的基片可以是致密的，也可以是多孔的。同样，绝缘层 3、5、8 和 11 的材料也不限于本实施例中所述的材料，而是可以由塑料、玻璃、光刻胶、橡胶或陶瓷等材料制成。导线 2 和 9 可以采用铝、金、银、锡、铜、白金、钯、碳、半导体等材料或由上述材料构成的复合材料。以上形成了本发明中的可单點選通式微电磁单元阵列芯片。用它可以通过磁性方法对生物分子、化学分子或药物分子等进行定向操作。

在微电磁单元阵列芯片加工制作完成之后，通过在芯片的绝缘层 11 的表面进行化学修饰或涂敷上一层高分子聚合物薄膜，形成用于固定配基分子的薄层 12（后面也称为功能化层），如图 2 所示。所述的用于固定配基分子的薄层可以是功能化亲水单分子层、功能化亲水胶状层、高分子薄层、多孔材料层或它们的复合层。

在形成用于固定配基分子的薄层后，通过磁场操作，将经过磁性修饰或承载的配基分子 13 固定于其上。

为了能容纳亲和结合配基、试剂和反应物，同时又能让液体流进和流出，在芯片上还需构筑一个能容纳溶液和提供光学检测窗口的流体池。至此形成了本发明中的可单点选通式电磁生物芯片装置。

附图 3 和附图 4 示出了形成本发明的电磁生物芯片的方法以及对生物分子、化学分子或药物分子进行定向操纵的方法，所述方法包括下列步骤：

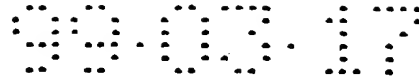
- a. 制备一种本发明的可单点选通式微电磁单元阵列芯片；
- b. 在上述芯片的表面形成一用于固定配基分子的薄层 12：

该薄层可以通过在芯片的绝缘层的表面进行化学修饰或涂敷上一层高分子聚合物薄膜而形成（图 2）。所述的用于固定配基分子的薄层可以是功能化亲水单分子层、功能化亲水胶状层、高分子薄层、多孔材料层或它们的复合层。

- c. 对于待固定的配基分子进行磁性修饰或承载；
- d. 通过控制选通微电磁单元阵列芯片的导线使指定的微电磁单元产生磁场，从而将经磁性修饰或承载后的配基分子 13 定向固定在所述固定配基分子的薄层上，形成亲和结合区域；

对于需要被固定的配基来说，可以有多种方法通过磁场对其进行操作。例如，如图 3 所示，通过可切割连接臂 14 便可让配基 13 与具有顺磁性的微磁珠 15 连接到一起，达到最终通过磁场对配基进行定向操纵和定点释放的目的。

可切割连接臂可以是光切割连接臂、热敏连接臂、酶切割连接臂或其它化学药品切割的连接臂。



20

可切割连接臂与顺磁性微磁珠的连接是通过可切割连接臂末端带有的官能团 16 与顺磁性微磁珠上带有的官能团 17 之间的化学键合或生物亲和而实现的。例如，可以通过：

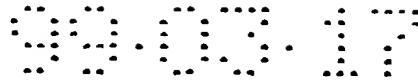
配基—可切割连接臂—生物素—链菌球蛋白—顺磁性微磁珠

的方式将可切割连接臂与顺磁性微磁珠连接在一起。

另一种对配基进行磁性承载包装的方法是，将含有配基的溶液与顺磁性微磁珠一起，通过快速冷冻方式使其形成顺磁性微磁珠和样品混合的固态微粒 18。不同样品的固态微粒制备后可以在冷藏箱内保存供以后使用。固态微粒在芯片上的定点输运可通过三维精密机械手和专门设计的微量磁性颗粒分配头 19 来实现。在被磁力吸附的固态微粒就位于电磁芯片功能化层表面上的指定地点上方后（图 4a），通过选通控制该点上的微电磁单元，使其产生的磁性大于磁性分配头的磁场，便可达到将固态微粒分发到电磁芯片功能化层表面上指定地点的目的（图 4b）。当固态微粒解冻后，便可达到将配基固定到电磁芯片指定点阵上的目的（图 4c），同时又可在不对微量磁性颗粒分配头清洗的情况下，将配基分子交叉污染的程度控制到最低。在配基固化完成后，可通过在芯片上方加一磁场或用流体冲洗的方式将磁珠除去（图 4d）。

每个微电磁矩阵单元之上的亲和结合区域的纵向尺寸在 1 纳米至 1000 微米之间，横向尺寸在 0.5 微米到 5 毫米之间。

e. 对靶样分子 20 进行磁性修饰，使其与磁性微磁珠 15 结合：为利用本发明的可单點選通式电磁生物芯片装置对靶样分子进行定向操纵，首先需对靶样分子作磁性修饰。磁性修饰可以有多种方法。例如通过可切割连接臂 14 便可让靶样分子与具有顺磁性的微磁珠连



21

接到一起，达到最终对靶样分子进行定向操纵和定点释放的目的。

可切割连接臂可以是光切割连接臂、热敏连接臂、酶切割连接臂或其它化学药品切割的连接臂。

可切割连接臂与顺磁性微磁珠的连接是通过可切割连接臂末端带有的官能团与顺磁性微磁珠上带有的官能团之间的化学键合或生物亲和而实现的。例如，可以通过：

靶样分子—可切割连接臂—生物素—链菌球蛋白—顺磁性微磁珠
的方式将可靶样分子与顺磁性微磁珠连接在一起（图 4e）。

f. 使连接有微磁珠的靶样分子溶液在电磁生物芯片装置的流体池内与已结合了配基的微电磁单元阵列芯片表面相接触；

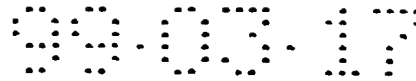
g. 对芯片进行交替选通（图 4f、图 4g）使指定的微电磁单元产生磁场从而使经磁性修饰过的靶样分子定向地接近芯片上指定单元上的用于亲和结合的配基，从而进行亲和结合反应：

在把磁性修饰过的靶样分子放到电磁生物芯片上进行分析时，样品分子的运动是杂乱无章的（图 4e）。样品分子朝芯片上所有微电磁单元的定向迁移可通过对导线阵列作图 4f 和 4g 所示的交替选通、进而施加磁场来达到。在被选微电磁单元产生磁场的情况下，通过让磁性载体所携带的靶样分子迅速定向地接近芯片，并与其上指定单元中的配基进行亲和结合反应（图 4h）。

h. 使靶样分子与微磁珠分开，并除去微磁珠。

使靶样分子与磁珠分开的方法可以采用光促、酶促或化学切割操作，使可切割连接臂断开，从而使靶样分子与微磁珠分开（图 4i）。

可以通过在芯片的上方加一磁场或用流体冲洗的方式将微磁珠除去。



✓✓

在上述方法中，所述的配基和靶样分子可以是生物分子、化学分子或药物分子。

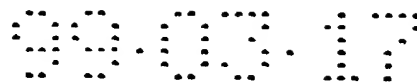
本发明的方法可用于具有特定序列的 DNA 分子的杂交分离、抗体和抗原的定向结合、药物筛选等。从而可进行反应控制、检测和诊断等。

当上述方法用于 DNA 分子杂交时，在步骤 h 后采用控制杂交严格度的缓冲液、并与温度控制相结合，使通过非特异序列杂交结合的 DNA 分子被清洗掉，而让通过特异序列杂交结合的 DNA 分子保留在各微电磁单元上方的亲和结合区域上。

当上述方法用于将特定的抗原结合到抗体上时，在步骤 h 后采用控制亲和结合严格度的缓冲液进行冲洗，使无抗体结合的抗原被清洗掉，而让与抗体结合的抗原保留在各微电磁单元上方的亲和结合区域上。

当上述方法用于生物检测时，对分析结果进行检测可以有诸如光学检测、磁电信号转换检测等多种方式。光学检测的一种方式是通过靶样生物分子上所带的荧光物质用激光等光源进行激发，便可诱发荧光物质发荧光而达到快速、高灵敏度亲和结合分析的目的（图 4j）。光学检测的另一种方式可通过让荧光物质标记过的示踪探针或二级抗体与核酸分析或免疫分析中的靶样生物分子进行亲和结合后，再用激光等光学作激发照射、诱发出荧光物质发荧光，从而达到高灵敏度亲和结合分析的目的。下面介绍利用本发明方法的一个例子：利用本发明的可单点选通式电磁生物芯片装置进行 DNA 分子的定向操纵。

首先制备一种本发明的可单点选通式微电磁单元阵列芯片，并



23

在上述芯片的表面涂敷一层固定 DNA 探针分子聚合物薄膜。

向 DNA 探针分子的溶液中加入顺磁性微磁珠，通过快速冷冻的方式形成顺磁性微磁珠和 DNA 探针分子相混合的固态微粒。通过三维精密机械手和专门设计的微量磁性颗粒分配头将 DNA 探针分子定向输运到微电磁单元阵列芯片功能化层表面上指定单元的上方。通过选通控制该单元，施加上磁性大于磁性分配头的磁场，便可将含有 DNA 探针的固态微粒分发到微电磁单元阵列芯片功能化层表面上的指定地点。当固态微粒解冻后，DNA 探针就被固定在微电磁单元阵列芯片的指定单元上了。然后通过芯片上方加一磁场将解冻后与 DNA 探针分离的微磁珠除去，由此形成亲和结合区域。

DNA 靶样分子与一光可切割臂连接起来，该光可切割臂的另一端带有生物素。另外，在顺磁性微磁珠上固定链菌球蛋白，经过生物素与链菌球蛋白的亲合结合反应，以

DNA 靶样分子—光可切割连接臂—生物素—链菌球蛋白—顺磁性微磁珠的方式将 DNA 靶样分子与顺磁性微磁珠连接在一起。

将含有上述经磁性修饰的 DNA 靶样分子的溶液加入上述的可单点选通式电磁生物芯片装置的流体池内，对该装置中的微电磁单元阵列芯片交替选通，产生磁场，载有 DNA 靶样分子的微磁珠就会定向接近芯片上预先固定好的 DNA 探针分子，使 DNA 靶样分子与 DNA 探针分子进行杂交。

然后，采用 250 纳米到 750 纳米的光照射，使光可切割连接臂断开，使 DNA 分子与顺磁性微磁珠分离，并通过在芯片上方外加一磁场，将顺磁性微磁珠除去。

以上描述的实施例是申请人认为实施本发明的较佳方式，其中

99.03.17

24

所涉及的工艺方法和尺寸、温度、浓度及时间等参数不应认为是对本发明的限制。

说明书附图

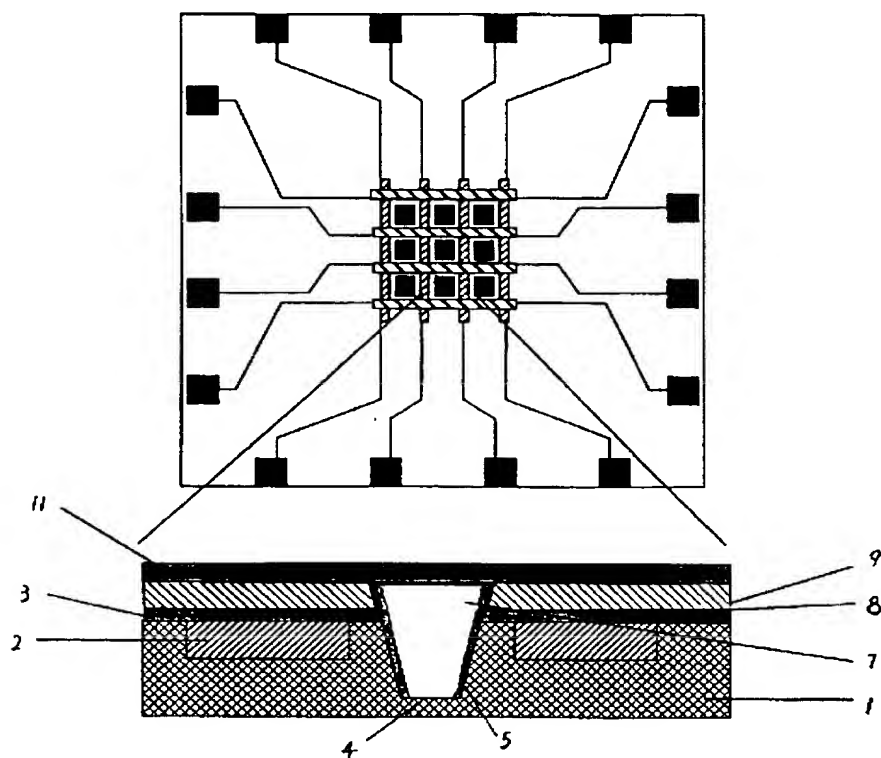


图1a

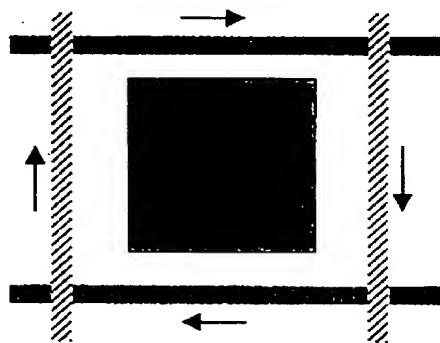


图1b

99-03-17

26

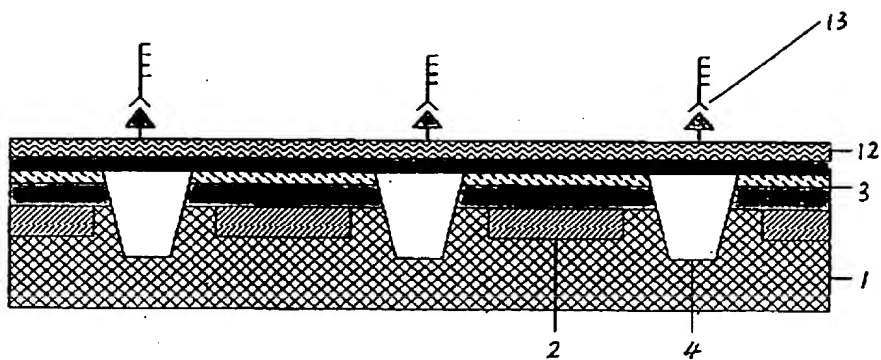


图 2

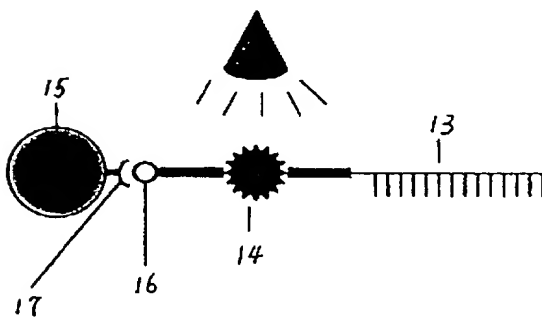


图 3

99.03.17

27

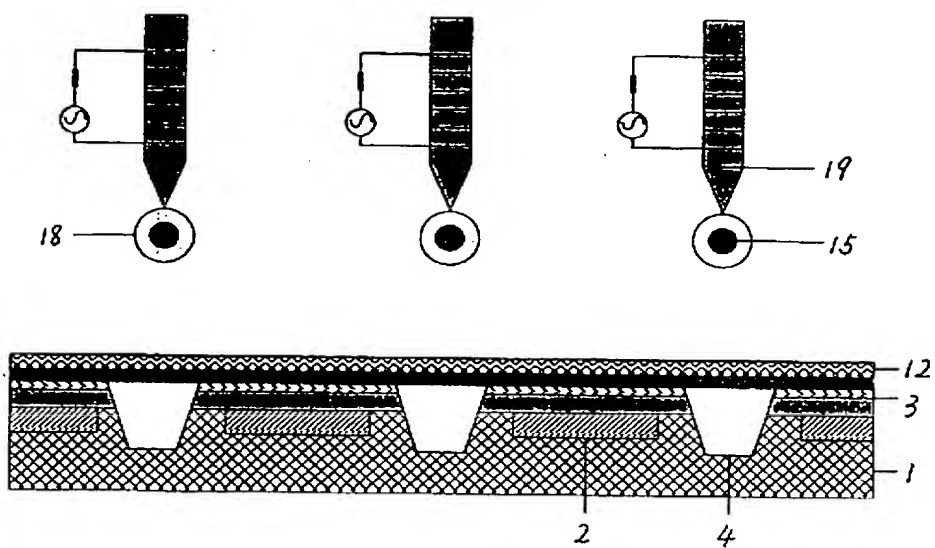


图 4 a

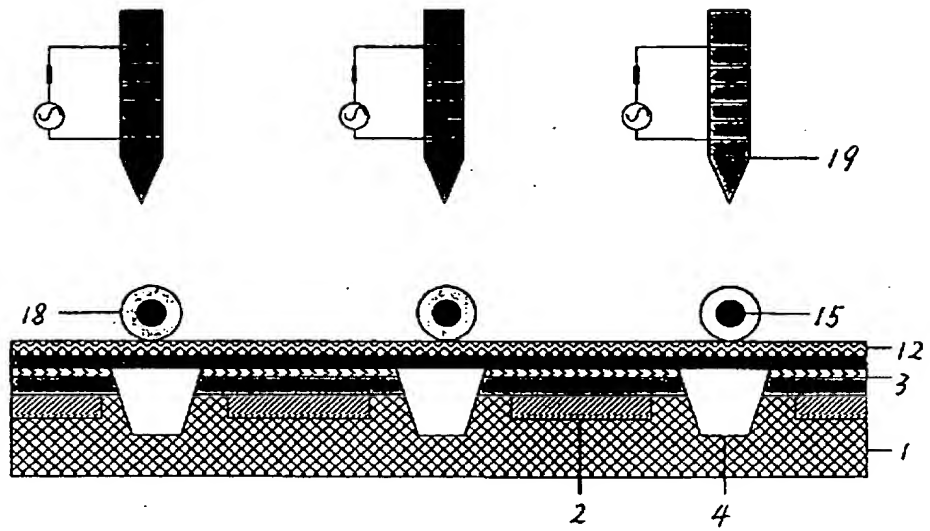


图 4b

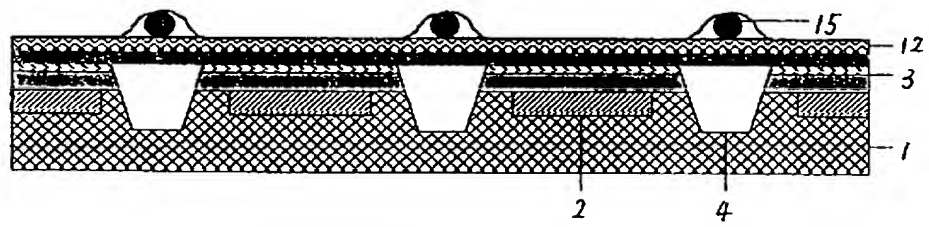


图 4c

99.03.17

28

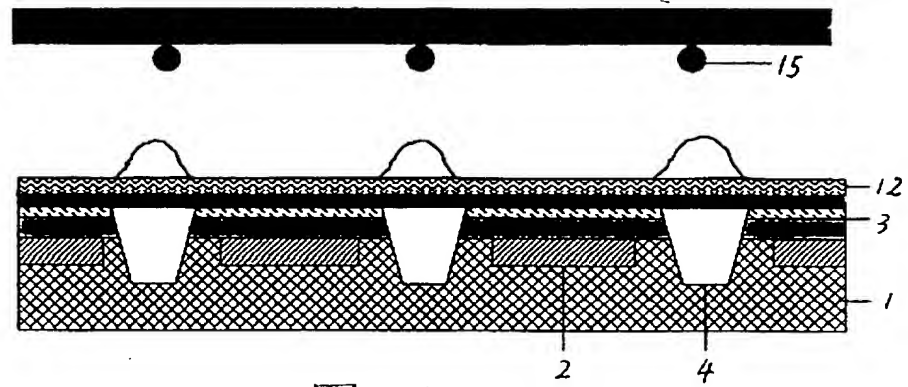


图 4d

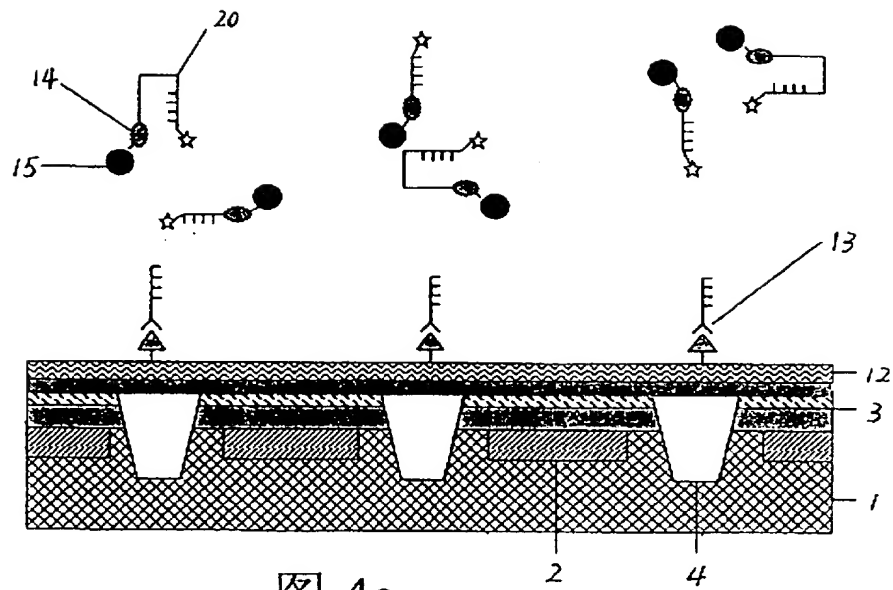


图 4e

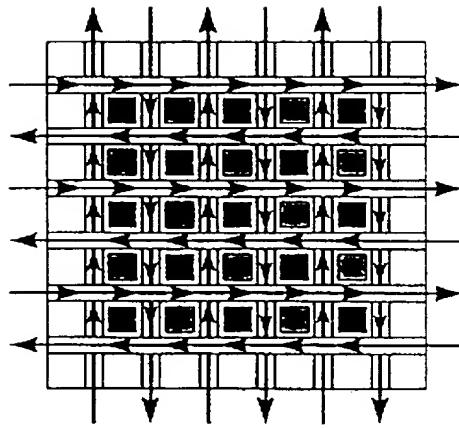


图 4f

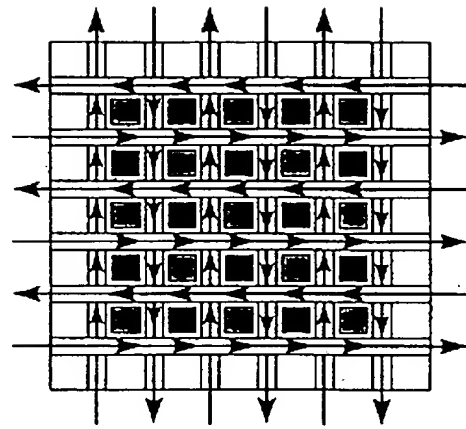


图 4g

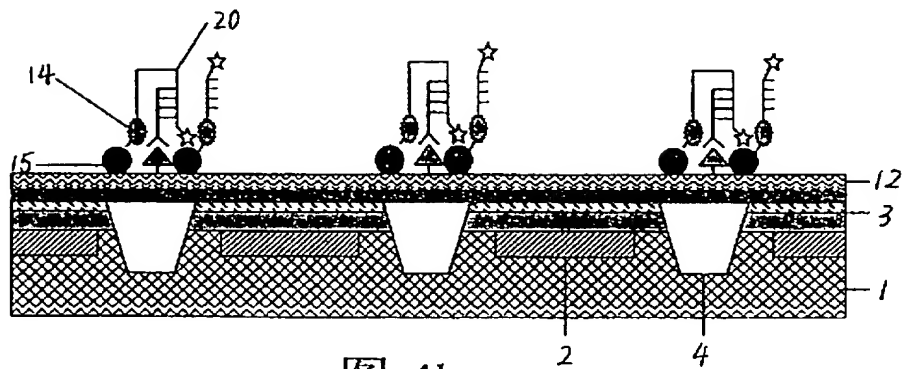


图 4h

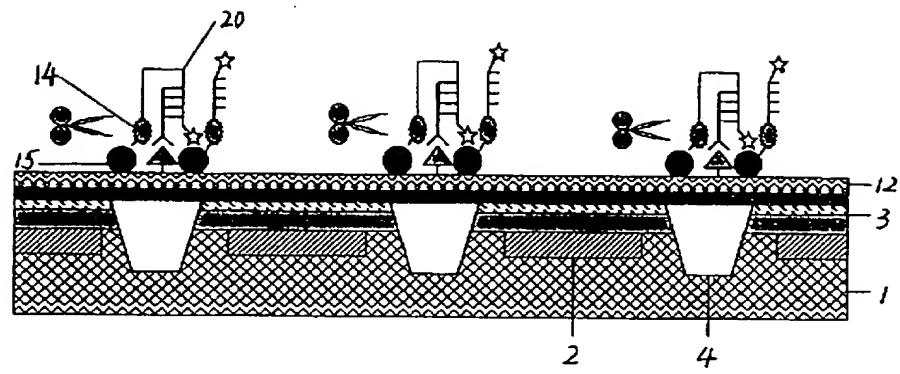


图 4i

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.